·论著·

中国中老年人 C 反应蛋白累积升高次数与躯体和非躯体抑郁症状的关系研究

赵柠煊[1]，姜琳[1]，胡美婧[1]，姚强[1]，毛一能[2]，朱彩蓉[1*]

1.610041 四川省成都市，四川大学华西公共卫生学院 四川大学华西第四医院流行病与卫生统计学系
2.637199 四川省南充市，川北医学院公共卫生学院
*通信作者：朱彩蓉，教授/博士生导师；E-mail：cairong.zhu@hotmail.com

【摘要】 **背景** 是否考虑 C 反应蛋白（CRP）升高的累积效应及区分抑郁症状的不同维度是既往中老年人 CRP 与抑郁症状关联研究结论不一致的可能原因。目前中国关于 CRP 与抑郁症状的研究缺乏探索 CRP 累积升高次数对抑郁症状不同维度的影响。**目的** 探索中国中老年人 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与抑郁症状及其躯体和非躯体症状之间的纵向关联。**方法** 本研究采用 2011—2018 年中国健康与养老追踪调查（CHARLS）公开数据，共纳入 3 868 名研究对象。依据 CRP 在 2 次连续测量中（2011 年、2015 年）的累积升高次数（CRP>3 mg/L）将研究对象分为累积升高 0 次组（n=2 918）、累积升高 1 次组（n=763）、累积升高 2 次组（n=187）。分别于 2011 年、2015 年、2018 年采用 10 项流行病学研究中心抑郁量表（CESD-10）评估抑郁症状，该量表分为躯体抑郁症状和非躯体抑郁症状。采用多重线性回归模型分析 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与 2018 年抑郁症状总分/躯体抑郁症状得分/非躯体抑郁症状得分之间的纵向关联。采用 Logistic 回归模型分析 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与 2018 年抑郁症状患病情况（是/否）之间的关联性。**结果** 多重线性回归分析结果显示，在调整所有协变量后，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相比于 0 次，是抑郁症状总分（β=1.22，P<0.05）、躯体抑郁症状得分（β=0.51，P<0.05）及非躯体症状得分（β=0.71，P<0.05）的影响因素。Logistic 回归分析结果显示，在调整所有协变量后，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相比于 0 次，抑郁症状的患病风险更高（OR=1.64，95%CI=1.18~2.29）。**结论** 中国中老年人 CRP 累积升高次数与抑郁症状及其躯体和非躯体症状之间存在正向关联，及时治疗可能存在的慢性炎性疾病，避免其长期处于慢性炎症状态，可以降低抑郁的发生风险。

【关键词】 抑郁症；C 反应蛋白；累积效应；慢性炎症；躯体抑郁症状；中老年人；前瞻性队列研究

【中图分类号】 R 749.42 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0869

Association between Cumulative Episodes of C-reactive Protein Elevations and Somatic/Non-somatic Depressive Symptoms among Chinese Middle-aged and Older Adults

ZHAO Ningxuan[1], JIANG Lin[1], HU Meijing[1], YAO Qiang[1], MAO Yineng[2], ZHU Cairong[1]*

1.Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2.School of Public Health, North Sichuan Medical College, Nanchong 637199, China

**Corresponding author: ZHU Cairong, Professor/Doctoral supervisor; E-mail: cairong.zhu@hotmail.com*

【Abstract】 **Background** Whether considering the cumulative effect of sustained C-reactive protein (CRP) and distinguishing different aspects of depressive symptoms may be the reasons for the inconsistent conclusions of previous studies on the association between CRP and depressive symptoms among middle-aged and older adults. The relationship between cumulative effects of CRP elevations and different aspects of depressive symptoms in middle-aged and older adults in China is not well understood. **Objective** This study aims to examine the relationship between cumulative episodes of CRP elevations over two successive determinations and depressive symptoms, as well as somatic and non-somatic retardation, among Chinese middle-

引用本文：赵柠煊，姜琳，胡美婧，等.中国中老年人 C 反应蛋白累积升高次数与躯体和非躯体抑郁症状的关系研究[J].中国全科医学，2024.[Epub ahead of print].DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0869.[www.chinagp.net]

ZHAO N X, JIANG L, HU M J, et al. Association between cumulative episodes of C-reactive protein elevations and somatic/Non-somatic depressive symptoms among Chinese middle-aged and older adults[J]. Chinese General Practice, 2024.[Epub ahead of print].

aged and older adults. **Methods** This study used public data from the 2011-2018 Chinese Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) and included 3 868 subjects. They were categorized based on the frequency of CRP elevations over two consecutive measurements: "elevated on zero occasion" (n=2 918), "elevated on one occasion" (n=763), and "elevated on two occasions" (n=187). Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CESD-10) in 2011, 2015, and 2018, capturing both somatic and non-somatic dimensions. Multiple linear was used to explore the associations between cumulative episodes of CRP elevations over two successive determinations with depressive symptom scores in 2018, as well as the scores of somatic and non-somatic components separately. Multivariate logistic regression was used to investigate the effects of cumulative episodes of CRP elevations on the risk of depressive symptoms in 2018. **Results** The results of multiple linear regression analysis showed that after adjusting for all covariates, elevated on two occasions compared with elevated on zero occasion, which was an influential factor for the total score of depressive symptoms (β=1.22, P<0.05), the score of somatic depressive symptoms (β=0.51, P<0.05) and the score of non-somatic symptoms (β=0.71, P<0.05). Logistic regression analysis showed that after adjusting for all covariates, elevated on two occasions were associated with a higher risk of depressive symptoms than elevated on zero occasion (OR=1.64, 95%CI=1.18-2.29). **Conclusion** Among Chinese middle-aged and older adults, there is a positive association between cumulative effects of CRP elevations and depressive symptoms, encompassing both somatic and non-somatic retardation. Addressing chronic inflammation and treating chronic inflammatory diseases promptly may help mitigate depression risk.

【Key words】 Depression; C-reactive protein; Cumulative effect; Chronic inflammation; Somatic retardation; Middle-aged and older adults; Prospective cohort study

中老年抑郁症是全球重要的公共卫生问题[1]。中国老年人抑郁症患病率呈上升趋势[2-3]。研究显示，2020 年中国老年抑郁症状总体患病率为 20%，造成了巨大的疾病负担[4-6]。

最近提出的基于“心理－神经－免疫功能障碍”的老年抑郁症“炎症假说”广受关注[7-9]。C 反应蛋白（CRP）是常用的炎症生物标志物[10]，但目前关于 CRP 与抑郁症状之间纵向关联的研究结论不一致[11-13]。两项基于英国老龄化纵向研究数据库（ELSA）探索 CRP 与抑郁症状纵向关联的研究中，AU 等[14]采用 CRP 的单次测量，BELL 等[15]则集中于 CRP 在 2 次连续测量中持续升高的累积效应，但其结果不一致，提示探索 CRP 和抑郁症状关联时，是否考虑 CRP 在多次测量中升高的累积效应可能会影响研究结果。

抑郁症状分为躯体症状（疲劳、厌食、身体障碍等）和非躯体症状（认知改变、焦虑、易怒）两个维度[16]。临床研究发现躯体症状可以通过与炎症相关的抗抑郁治疗进行控制，而非躯体症状却对该治疗方式未有明显反应，提示不同维度抑郁症状的发生机制可能存在差异[17]。此外，基于疾病行为理论，有研究提出炎症的发生更可能导致疲劳、睡眠问题和运动放缓等躯体抑郁症状[18]。因此，探索炎症与抑郁症状不同维度的关联很有必要。

中国仅有的关于 CRP 与躯体和非躯体抑郁症状纵向关联研究[19]仅使用了 CRP 的单次测量结果，未对 CRP 持续升高累积效应进行探索。因此，本研究利用中国健康与养老追踪调查（CHARLS）数据库探索中国中老年人 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与抑郁症状及其躯体和非躯体症状之间的关联，以期为预防中老年人群抑郁的发生提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究数据来源于 CHARLS 研究 2011—2018 年公开数据库。该研究获得了北京大学伦理委员会的批准（IRB00001052-11015），所有受试者提供了书面知情同意。CHARLS 是一项基于中国 45 岁及以上人群的前瞻性调查，研究对象来自全国 28 个省份、150 个地区、450 个村庄 / 社区。基线调查数据在 2011 年通过计算机辅助的面对面个人访谈收集，并于 2013 年、2015 年和 2018 年完成随访。基线血检数据于 2011 年采集，并在 2015 年进行随访。有关 CHARLS 的其他详细信息已在其他研究说明[20]。

2011 年共有 11 847 名研究对象参与基线血液检查，本研究排除标准：（1）年龄 <45 岁；（2）没有基线或 2015 年或 2018 年抑郁症状测量数据或患有精神、记忆或精神类相关疾病；（3）没有基线或 2015 年 CRP 测量数据或 CRP 测量值 >10 mg/L 且 <0.1 mg/L（CRP>10 mg/L 被认为是急性感染[21]，CRP 的有效检测下限为 <0.1 mg/L）；（4）基线协变量缺失。经上述排除标准，最终纳入 3 868 例样本（图 1）。由于躯体和非躯体抑郁症状评估未有明确的阈值判断标准，为尽可能保留样本信息，因此本研究并未排除 2011 年及 2015 年患有抑郁症状的参与者，在后续分析中将基线抑郁症状得分作为协变量进行调整。

1.2 研究变量及定义

11 847 例研究对象参与 2011 年基线血液检查

排除 3 430 例研究对象：
·年龄 <45 岁（246 例）；
·无基线抑郁症状测量数据（1 127 例）；
·基线患有记忆或精神相关疾病（225 例）；
·无基线 CRP 测量数据（163 例）；
·基线 CRP>10 mg/L 且 CRP<0.1 mg/L（474 例）；
·基线协变量数据缺失（1 195 例）

8 417 例研究对象具有完整基线数据

排除 3 456 例研究对象；
·无 2015 年 CRP 测量数据（2 696 例）；
·2015 年 CRP>10 mg/L 且 CRP<0.1 mg/L（202 例）；
·无 2015 年抑郁症状测量数据（531 例）；
·2015 年患有记忆或精神相关疾病（27 例）

4 961 例研究对象具有完整基线数据、二次 CRP 与抑郁症状测量数据

排除 1 093 例研究对象；
·无 2018 年抑郁症状测量数据（1 003 例）；
·2018 年患有记忆或精神相关疾病（90 例）

3 868 例研究对象具有完整基线数据、二次 CRP 测量数据、三次抑郁症状测量数据

图 1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flow chart of participant selection

1.2.1 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数：血液样本中的 CRP 水平是由免疫比浊法测量的，检出范围为 0.1~20 mg/L，变异系数为 5.7%[20]。CRP 以 3 mg/L 作为测量阈值判定慢性低度炎症状态[22]，并通过 2011 年与 2015 年两次测量计算慢性低度炎症发生次数，即 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数（范围：0~2）。其中 CRP 在 2 次连续测量中累积升高 2 次表明研究对象在 2011 年和 2015 年均存在慢性低度炎症状态。

1.2.2 抑郁症状：抑郁症状通过 10 项流行病学研究中心抑郁量表（CESD-10）进行评估，反映过去 1 周的抑郁症状。CESD-10 量表分为“躯体抑郁症状”（条目 2、4、7、10）和“非躯体抑郁症状”（条目 1、3、5、6、8、9），具有良好的信度和效度[23]。每个条目的评分范围从“很少或没有时间 =0 分”到“大多数时间 =3 分”，求和计算抑郁症状总分（范围：0~30 分），其中得分≥ 10 分被认为表现出有临床意义的抑郁症状[24-25]。

1.2.3 协变量：本研究所纳入的协变量包括基线人口学特征（年龄、性别、受教育程度、婚姻状况）、健康相关行为（吸烟、饮酒、社会活动）、代谢指标（BMI、高密度脂蛋白、三酰甘油）和健康状况（高血压、糖尿病、癌症、心脏病、关节炎、卒中和肺部相关疾病）。

受教育程度划分为小学以下、小学、初中、高中及以上。婚姻状况定义为已婚、离异、丧偶和未婚。吸烟和饮酒状态分为从不吸烟 / 饮酒、现在吸烟 / 饮酒和曾经吸烟 / 饮酒。社会活动由调查者前 1 个月内参与的 10 项活动的频率评分相加并分为 0、1~2 和≥ 3 分。BMI 根据参与者的身高和体质量依据标准公式计算。血液样本采用酶比色法检测高密度脂蛋白和三酰甘油。高血压定义为收缩压≥ 140 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）和 / 或舒张压≥ 90 mmHg；或服用抗高血压药物；或自我报告高血压病史。糖尿病定义为空腹血糖≥ 126 mg/dL（7.0 mmol/L）和 / 或糖化血红蛋白（HbA_{1c}）≥ 6.2 mmol/L；或使用任何控制血糖的治疗；或自我报告糖尿病病史。此外本研究也纳入了基线时自我报告的健康状况，包括癌症或恶性肿瘤（不包括轻微的皮肤癌）、心脏病（包括心肌梗死、冠心病、心绞痛、卒中和其他心脏问题）、关节炎或类风湿关节炎、卒中及肺部相关疾病。

1.3 统计学方法

数据分析使用 SAS 9.4 和 Stata 16.0 软件进行，检验水准设置为 α=0.05。根据 CRP 在 2 次连续测量中累积升高的次数对研究对象的基线特征进行描述，连续型变量符合正态分布时采用（$\bar{x} \pm s$）表示，分类变量采用频数和构成比表示。连续型变量的组间差异性检验采用方差分析，分类变量的组间差异性检验采用 χ^2 检验和 Fisher's 确切概率法。

本研究采用多重线性回归模型分析 CRP 在 2 次连续测量（2011 年、2015 年）中升高的累积效应与 2018 年抑郁症状总分 / 躯体抑郁症状得分 / 非躯体抑郁症状得分之间的纵向关联并计算回归系数及其置信区间。此外本研究也采用 Logistic 回归模型分析 CRP 在 2 次连续测量中升高的累积效应与 2018 年抑郁症状患病情况（是 / 否）之间的关联性，计算 *OR* 值及置信区间。参照既往相关研究及单因素分析的结果[14，26-27]，本研究共建立 5 类回归模型，初始模型针对结局变量的基线水平进行调整，剩下每个回归模型则在前一个模型的基础上依次添加社会人口学因素、健康相关行为、代谢指标和健康状况。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般特征

纳入本次分析的 3 868 名参与者，CRP 在 2 次连续测量中升高 0 次的参与者共计 2 918 人，1 次共计 763 人，2 次共计 187 人；平均年龄（57.2±7.8）岁；男 1 812 人（46.85%），女 2 056 人（53.15%）；BMI（23.9±4.0）kg/m^2；基线 CESD-10 平均得分为（7.99±6.08）分。CRP 累积升高 0 次、1 次、2 次者年龄、性别、婚姻状况、受教育程度、吸烟情况、社会活动评分、癌症、心脏病、HDL、TG、基线 CESD-10 平均得分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；CRP 累积升高 0 次、1 次、2 次者 BMI、饮酒情况、高血压、糖尿病、关节炎、肺部相关疾病、卒中患病情况比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.2 CRP 累积升高次数与抑郁症状得分的纵向关联

以 2018 年抑郁症状得分作为因变量，多重线性回归模型结果显示，在调整了基线抑郁症状的情况下，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相对于 0 次，与 2018 年抑郁症状得分存在正向关联（β=1.20，P<0.05）。在调整所有协变量的模型中，正向相关的显著性仍未改变（β=1.22，P<0.05）。CRP 在 2 次连续测量中升高 1 次相对于 0 次，与抑郁症状得分的关联在所有模型中均未发现显著相关性（P>0.05）（表 2）。

2.3 CRP 在 2 次连续测量中升高的累积效应与躯体症状 / 非躯体症状得分的纵向关联

以 2018 年躯体抑郁症状为因变量，2011 年和 2015 年 CRP 升高的累积次数为自变量的回归分析中，在调整了所有协变量的全模型中，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相对于 0 次，与躯体抑郁症状得分存在正向关联（β=0.51，P<0.05）。在研究 CRP 在 2 次连续测量中持续升高的累积效应与非躯体抑郁症状的分析中，CRP 升高 2 次相对于 0 次，与非躯体抑郁症状得分也存在正向关联（β=0.71，P<0.05）。不管是躯体抑郁症状还是非躯体抑郁症状，CRP 在 2 次连续测量中升高 1 次相对于 0 次，在所有模型中未发现显著相关性（P>0.05）（表 3、4）。

2.4 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与抑郁症状患病情况（是 / 否）的纵向关联分析

当 2018 年抑郁症状得分≥ 10 分时认为患有抑郁症状，本研究以 2018 年抑郁症状患病情况（赋值：1= 是，0= 否）作为因变量，Logistic 回归分析结果表明，在调整基线抑郁症状得分的情况下，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相对于 0 次的参与者，3 年后患有抑郁症状的风险更高（OR=1.58，95%CI=1.15~2.18）。在调

表 1 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数不同的 3 组研究对象一般特征比较

Table 1 Baseline characteristics of participants with different episodes of CRP elevations over two successive determinations

组别	例数	年龄（岁）	BMI（kg/m^2）	性别［例（%）］		婚姻状况［例（%）］			
				男	女	已婚	离婚	丧偶	未婚
CRP 累积升高 0 次	2 918	56.9±7.7	23.7±3.8	1 367（46.85）	1 551（53.15）	2 699（92.49）	16（0.55）	192（6.58）	11（0.38）
CRP 累积升高 1 次	763	57.9±7.9	24.1±4.0	363（47.58）	400（52.42）	700（91.74）	2（0.26）	57（7.47）	4（0.52）
CRP 累积升高 2 次	187	58.6±7.5	26.6±5.3	82（43.85）	105（56.15）	170（90.91）	2（1.07）	15（8.02）	0
检验统计量值		1.01[a]	7.15[a]	0.84[b]					
P 值		0.365	0.001	0.658		0.572[c]			

组别	受教育程度［例（%）］				吸烟情况［例（%）］			饮酒情况［例（%）］		
	小学以下	小学	初中	高中及以上	不吸烟	吸烟	戒烟	不饮酒	饮酒	戒酒
CRP 累积升高 0 次	634（21.73）	1 241（42.53）	711（24.37）	332（11.38）	1 797（61.58）	218（7.47）	903（30.95）	1 690（57.92）	212（7.27）	1 016（34.82）
CRP 累积升高 1 次	158（20.71）	363（47.58）	167（21.89）	75（9.83）	453（59.37）	74（9.70）	236（30.93）	441（57.80）	60（7.86）	262（34.34）
CRP 累积升高 2 次	41（21.93）	83（44.39）	41（21.93）	22（11.76）	111（59.36）	21（11.23）	55（29.41）	121（64.71）	23（12.30）	43（22.99）
检验统计量值	7.09[b]				6.81[b]			14.53[b]		
P 值	0.312				0.146			0.006		

组别	社会活动评分［例（%）］			高血压［例（%）］		糖尿病［例（%）］		癌症［例（%）］	
	0	1~2 分	≥ 3 分	是	否	是	否	是	否
CRP 累积升高 0 次	1 423（48.77）	653（22.38）	842（28.86）	1 522（52.16）	1 396（47.84）	369（12.65）	2 549（87.35）	23（0.79）	2 895（99.21）
CRP 累积升高 1 次	364（47.71）	184（24.12）	215（28.18）	483（63.30）	280（36.70）	135（17.69）	628（82.31）	6（0.79）	757（99.21）
CRP 累积升高 2 次	79（42.25）	43（22.99）	65（34.76）	143（76.47）	44（23.53）	49（26.20）	138（73.80）	1（0.53）	186（99.47）
检验统计量值	4.75[b]			65.30[b]		35.31[b]		0.15[b]	
P 值	0.314			<0.001		<0.001		0.929	

组别	关节炎［例（%）］		肺部疾病［例（%）］		心脏病［例（%）］		卒中［例（%）］		HDL（mg/dL）	TG（mg/dL）	基线 CESD-10（分）
	是	否	是	否	是	否	是	否			
CRP 累积升高 0 次	959（32.86）	1 959（67.14）	244（8.36）	2 674（91.64）	300（10.28）	2618（89.72）	31（1.06）	2 887（98.94）	51.91±14.98	127.14±99.73	7.93±6.05
CRP 累积升高 1 次	270（35.39）	493（64.61）	100（13.11）	663（86.89）	89（11.66）	674（88.34）	17（2.23）	746（97.77）	48.80±15.20	152.58±137.32	8.20±6.17
CRP 累积升高 2 次	89（47.59）	98（52.41）	24（12.83）	163（87.17）	27（14.44）	160（85.56）	6（3.21）	181（96.79）	43.75±14.84	173.14±140.36	8.05±6.19
检验统计量值	17.70[b]		18.33[b]		3.98[b]		10.66[b]		0.08[a]	2.76[a]	0.22[a]
P 值	<0.001		<0.001		0.136		0.005		0.922	0.063	0.800

注：变量组间差异性检验，[a] 表示采用方差分析；[b] 表示采用卡方检验；[c] 表示采用 Fisher's 检验；HDL= 高密度脂蛋白，TG= 三酰甘油，CESD-10=10 项流行病学研究中心抑郁量表。

整所有协变量后的模型中显著性仍未改变（*OR*=1.64，95%*CI*=1.18~2.29）（表5）。进一步，本研究将CESD-10量表的10个条目单独分析，回答为"很少或没有时间"则认为不存在该条目对应的抑郁症状，其余回答则认为存在该条目对应的抑郁症状。以调整所有协变量的模型5对抑郁症状不同维度下各个条目进行Logistic回归分析结果显示，与CRP在2次连续测量中升高0次的参与者相比，CRP升高2次是躯体抑郁症状中"我觉得做任何事都很费劲"（条目4）发生的危险因素（*OR*=1.54，95%*CI*=1.11~2.13），同时也是非躯体抑郁症状中的"我不愉快"（条目8反向计分）发生的危险因素（*OR*=1.54，95%*CI*=1.12~2.13）（表6、7）。

表2　CRP在2次连续测量中累积升高次数与2018年抑郁症状得分的多重线性回归分析

Table 2　Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and depressive symptoms in 2018

变量	β（95%*CI*）	*P* 值
模型1		
CRP累积升高1次	-0.23（-0.70~0.23）	0.33
CRP累积升高2次	1.20（0.34~2.07）	0.01
模型2		
CRP累积升高1次	-0.24（-0.70~0.22）	0.30
CRP累积升高2次	1.17（0.31~2.02）	0.01
模型3		
CRP累积升高1次	-0.25（-0.70~0.21）	0.29
CRP累积升高2次	1.16（0.31~2.01）	0.01
模型4		
CRP累积升高1次	-0.21（-0.67~0.25）	0.37
CRP累积升高2次	1.33（0.46~2.19）	<0.01
模型5		
CRP累积升高1次	-0.23（-0.69~0.23）	0.33
CRP累积升高2次	1.22（0.35~2.10）	<0.01

注：模型1调整了基线抑郁症状得分；模型2在模型1的基础上调整基线人口学特征［年龄、性别（赋值：0=女，1=男）、受教育程度（赋值：0=小学以下，1=小学，2=初中，3=高中及以上）、婚姻状况（赋值：0=已婚，1=离婚，2=丧偶，3=未婚）］；模型3在模型2的基础上调整健康相关行为［吸烟（赋值：0=不吸烟，1=吸烟，2=戒烟）、饮酒（赋值：0=不饮酒，1=饮酒，2=戒酒）、社会活动评分（赋值：0=0分，1=1-2分，2=≥3分）］；模型4在模型3的基础上进一步调整代谢指标（BMI、HDL、TG）；模型5在模型4的基础上进一步调整健康状况（高血压、糖尿病、癌症、心脏病、关节炎、卒中和肺部相关疾病，赋值：0=否，1=是）。

3　讨论

本研究利用具有代表性中国中老年纵向数据库，分析了CRP在2次连续测量中累积升高次数与抑郁症状及躯体和非躯体症状之间的纵向关联，结果提示CRP在2次连续测量中升高2次相比于0次的中国中老年人抑郁症状（β=1.22，*P*<0.05）、躯体抑郁症状得分（β=0.51，*P*<0.05）及非躯体症状得分（β=0.71，*P*<0.05）发生风险更高。

表3　CRP在2次连续测量中累积升高次数与2018年躯体抑郁症状得分的多重线性回归分析

Table 3　Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and somatic depressive symptoms in 2018

变量	β（95%*CI*）	*P* 值
模型1		
CRP累积升高1次	-0.12（-0.34~0.11）	0.32
CRP累积升高2次	0.55（0.12~0.97）	0.01
模型2		
CRP累积升高1次	-0.11（-0.34~0.12）	0.33
CRP累积升高2次	0.53（0.12~0.95）	0.01
模型3		
CRP累积升高1次	-0.12（-0.34~0.11）	0.31
CRP累积升高2次	0.51（0.10~0.93）	0.02
模型4		
CRP累积升高1次	-0.10（-0.33~0.12）	0.36
CRP累积升高2次	0.57（0.15~0.99）	0.01
模型5		
CRP累积升高1次	-0.12（-0.35~0.10）	0.29
CRP累积升高2次	0.51（0.09~0.93）	0.02

表4　CRP在2次连续测量中累积升高次数与2018年非躯体抑郁症状得分的多重线性回归分析

Table 4　Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and non-somatic depressive symptoms in 2018y

变量	β（95%*CI*）	*P* 值
模型1		
CRP累积升高1次	-0.12（-0.41~0.17）	0.42
CRP累积升高2次	0.66（0.71~1.20）	0.02
模型2		
CRP累积升高1次	-0.13（-0.42~0.16）	0.36
CRP累积升高2次	0.63（0.10~1.17）	0.02
模型3		
CRP累积升高1次	-0.13（-0.42~0.16）	0.36
CRP累积升高2次	0.64（0.11~1.18）	0.02
模型4		
CRP累积升高1次	-0.11（-0.40~0.18）	0.47
CRP累积升高2次	0.76（0.21~1.30）	0.01
模型5		
CRP累积升高1次	-0.11（-0.40~0.18）	0.47
CRP累积升高2次	0.71（0.17~1.26）	0.01

CRP持续升高的累积效应可能是中国中老年人群抑郁症状发生的重要因素。目前，中国探索CRP与抑郁症状之间关联的研究仅考虑CRP的单次测量，且均未发现炎症与抑郁症状之间的关联[19，28]。既往关注CRP持续升高的累积效应的研究只集中在西方人群，本研究补充了来自中国人群的证据，在不同人种中研究结论一

表 5 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与 2018 年抑郁症状患病情况的关联分析

Table 5 Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and developing high depressive symptoms in 2018

变量	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
模型 1		
CRP 累积升高 1 次	0.93（0.78~1.11）	0.41
CRP 累积升高 2 次	1.58（1.15~2.18）	<0.01
模型 2		
CRP 累积升高 1 次	0.93（0.78~1.11）	0.41
CRP 累积升高 2 次	1.60（1.16~2.20）	<0.01
模型 3		
CRP 累积升高 1 次	0.93（0.78~1.11）	0.41
CRP 累积升高 2 次	1.60（1.16~2.21）	<0.01
模型 4		
CRP 累积升高 1 次	0.94（0.78~1.12）	0.48
CRP 累积升高 2 次	1.68（1.21~2.33）	<0.01
模型 5		
CRP 累积升高 1 次	0.93（0.78~1.12）	0.43
CRP 累积升高 2 次	1.64（1.18~2.29）	<0.01

表 6 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与 2018 年躯体抑郁症状各条目的关联分析

Table 6 Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and developing items of somatic depressive symptoms in 2018

变量	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
CESD-Q2		
CRP 累积升高 1 次	0.91（0.77~1.08）	0.28
CRP 累积升高 2 次	1.02（0.75~1.40）	0.88
CESD-Q4		
CRP 累积升高 1 次	0.97（0.82~1.15）	0.75
CRP 累积升高 2 次	1.54（1.11~2.13）	<0.01
CESD-Q7		
CRP 累积升高 1 次	0.95（0.80~1.12）	0.54
CRP 累积升高 2 次	1.22（0.88~1.69）	0.23
CESD-Q10		
CRP 累积升高 1 次	0.86（0.70~1.06）	0.16
CRP 累积升高 2 次	1.37（0.96~1.96）	0.08

致[15，22]。在探索炎症与慢性疾病关联的流行病学研究中，考虑炎症反应的慢性性和持续性是至关重要的[29]。对炎症的单次测量，因其无法区分个体的暴露是否持续，可能导致误分类的发生。

本研究发现，CRP 持续升高与中国中老年人躯体抑郁症状之间存在正向关联。荷兰一项多中心队列研究与本研究结论一致，提示躯体抑郁症状与炎症标志物存在关联[30]。炎症与躯体抑郁症状的病理生理学机制研究提示，胰岛素、空腹血糖、TG、低密度脂蛋白和 HDL 等脂质标志物可以通过降低细胞代谢功能和加剧炎症反应来影响躯体抑郁症状[18，31]。此外，CRP 等促炎蛋白水平异常可能延续“病态行为”（即疲劳、活动减少等），并对与情绪调节相关的大脑区域产生负面影响，进而导致躯体抑郁症状[32-33]。

表 7 CRP 在 2 次连续测量中累积升高次数与 2018 年非躯体抑郁症状各条目的关联分析

Table 7 Associations between repeated episodes of CRP elevations over two successive determinations and developing items of non-somatic depressive symptoms in 2018

变量	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
CESD-Q1		
CRP 累积升高 1 次	0.82（0.70~0.98）	0.03
CRP 累积升高 2 次	1.20（0.87~1.65）	0.26
CESD-Q3		
CRP 累积升高 1 次	0.92（0.78~1.09）	0.35
CRP 累积升高 2 次	1.32（0.96~1.81）	0.09
CESD-Q5		
CRP 累积升高 1 次	1.06（0.90~1.26）	0.49
CRP 累积升高 2 次	1.13（0.82~1.55）	0.47
CESD-Q6		
CRP 累积升高 1 次	1.02（0.84~1.25）	0.82
CRP 累积升高 2 次	1.26（0.88~1.81）	0.20
CESD-Q8		
CRP 累积升高 1 次	0.97（0.82~1.15）	0.74
CRP 累积升高 2 次	1.54（1.12~2.13）	<0.01
CESD-Q9		
CRP 累积升高 1 次	1.04（0.87~1.25）	0.66
CRP 累积升高 2 次	1.17（0.84~1.63）	0.36

CRP 持续升高的累积效应也是非躯体抑郁症状发生的危险因素。是否考虑 CRP 在多次测量中升高的累积效应可能是导致既往 CRP 与非躯体抑郁症状之间关联研究结论不一致的原因[34-35]。同样采用 CHARLS 数据库的一项中国研究[19]，在仅考虑 CRP 单次测量的基础上，并未发现 CRP 与非躯体抑郁症状之间存在关联。一项来自英国的研究，在对抑郁量表的条目单独分析时发现，CRP 在 2 次连续测量中升高 2 次相比于 0 次的参与者在抑郁症状量表的某些非躯体症状条目下均存在正向关联[15]，本研究结论与之一致。目前关于炎症与非躯体抑郁症状的相关机制尚不明确，仍需更多的生物学研究进行补充。

本研究存在以下局限性：首先，由于 CHARLS 数据库的测量点有限，本研究通过 CRP 超过阈值的测量点数进行分析。在有多个测量点的纵向研究中，本研究建议可以采用轨迹分析等方法，更准确地捕捉 CRP 的动态和持续变化[36]。其次，本研究抑郁症状的评估是基于 CESD-10 量表，而不是依赖专业医疗人员，不能准确反映临床诊断。

4 小结

长期暴露于慢性炎症不仅是中国中老年人抑郁症状的危险因素、也是躯体抑郁症状及非躯体抑郁症状的危险因素，建议及时治疗中老年人可能存在的慢性炎性疾病，避免处于长期的慢性炎症状态，以降低中老年抑郁的发生。

作者贡献：赵柠煊提出研究理念，负责数据整理，统计分析，论文撰写；姜琳负责数据整理，提供统计学设计思路，协助论文编辑修改；胡美婧负责数据整理，分析可行性；姚强负责数据整理，统计学设计；毛一能负责数据整理；朱彩蓉负责思路指导，编辑与修改论文，对文章监督管理和审查。

本文无利益冲突。

朱彩蓉：https://orcid.org/0000-0001-6795-582X

参考文献

[1] TAYLOR W D. Clinical practice. Depression in the elderly [J]. N Engl J Med，2014，371（13）：1228-1236. DOI：10.1056/NEJMcp1402180.

[2] WANG Y，ZHOU C C. Promoting social engagement of the elderly to cope with aging of the Chinese population [J]. Biosci Trends，2020，14（4）：310-313. DOI：10.5582/bst.2020.03305.

[3] 荣健，戈艳红，孟娜娜，等. 2010—2019 年中国老年人抑郁症患病率的 Meta 分析 [J]. 中国循证医学杂志，2020，20（1）：26-31. DOI：10.7507/1672-2531.201908088.

[4] TANG T，JIANG J L，TANG X F. Prevalence of depressive symptoms among older adults in mainland China：a systematic review and meta-analysis [J]. J Affect Disord，2021，293：379-390. DOI：10.1016/j.jad.2021.06.050.

[5] SCHOEVERS R A，GEERLINGS M I，BEEKMAN A T，et al. Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly（AMSTEL）[J]. Br J Psychiatry，2000，177：336-342. DOI：10.1192/bjp.177.4.336.

[6] SIVERTSEN H，BJØRKLØF G H，ENGEDAL K，et al. Depression and quality of life in older persons：a review [J]. Dement Geriatr Cogn Disord，2015，40（5/6）：311-339. DOI：10.1159/000437299.

[7] FELGER J C. The role of dopamine in inflammation-associated depression：mechanisms and therapeutic implications [J]. Curr Top Behav Neurosci，2017，31：199-219. DOI：10.1007/7854_2016_13.

[8] MORIMOTO S S，ALEXOPOULOS G S. Immunity，aging，and geriatric depression [J]. Psychiatr Clin North Am，2011，34（2）：437-449，ix. DOI：10.1016/j.psc.2011.02.006.

[9] KRISHNADAS R，CAVANAGH J. Depression：an inflammatory illness? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2012，83（5）：495-502. DOI：10.1136/jnnp-2011-301779.

[10] WINDGASSEN E B，FUNTOWICZ L，LUNSFORD T N，et al. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein：an update for clinicians [J]. Postgrad Med，2011，123（1）：114-119. DOI：10.3810/pgm.2011.01.2252.

[11] OSIMO E F，STOCHL J，ZAMMIT S，et al. Longitudinal population subgroups of CRP and risk of depression in the ALSPAC birth cohort [J]. Compr Psychiatry，2020，96：152143. DOI：10.1016/j.comppsych.2019.152143.

[12] ZALLI A，JOVANOVA O，HOOGENDIJK W J G，et al. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms [J]. Psychopharmacology，2016，233（9）：1669-1678. DOI：10.1007/s00213-015-3919-9.

[13] HILES S A，BAKER A L，MALMANCHE T D，et al. Unhealthy lifestyle may increase later depression via inflammation in older women but not men [J]. J Psychiatr Res，2015，63：65-74. DOI：10.1016/j.jpsychires.2015.02.010.

[14] AU B，SMITH K J，GARIÉPY G，et al. The longitudinal associations between C-reactive protein and depressive symptoms：evidence from the English Longitudinal Study of Ageing（ELSA）[J]. Int J Geriatr Psychiatry，2015，30（9）：976-984. DOI：10.1002/gps.4250.

[15] BELL J A，KIVIMÄKI M，BULLMORE E T，et al. Repeated exposure to systemic inflammation and risk of new depressive symptoms among older adults [J]. Transl Psychiatry，2017，7（8）：e1208. DOI：10.1038/tp.2017.155.

[16] CAPURON L，GUMNICK J F，MUSSELMAN D L，et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients：phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions [J]. Neuropsychopharmacology，2002，26（5）：643-652. DOI：10.1016/S0893-133X（01）00407-9.

[17] VANCASSEL S，CAPURON L，CASTANON N. Brain kynurenine and BH4 pathways：relevance to the pathophysiology and treatment of inflammation-driven depressive symptoms [J]. Front Neurosci，2018，12：499. DOI：10.3389/fnins.2018.00499.

[18] DANTZER R，O'CONNOR J C，FREUND G G，et al. From inflammation to sickness and depression：when the immune system subjugates the brain [J]. Nat Rev Neurosci，2008，9（1）：46-56. DOI：10.1038/nrn2297.

[19] QIN T T，LIU W H，YIN M H，et al. Body mass index moderates the relationship between C-reactive protein and depressive symptoms：evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. Sci Rep，2017，7：39940. DOI：10.1038/srep39940.

[20] ZHAO Y H，HU Y S，SMITH J P，et al. Cohort profile：the China health and retirement longitudinal study（CHARLS）[J]. Int J Epidemiol，2014，43（1）：61-68. DOI：10.1093/ije/dys203.

[21] PEARSON T A，MENSAH G A，ALEXANDER R W，et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease：application to clinical and public health practice：a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association [J]. Circulation，2003，107（3）：499-511. DOI：10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.

[22] SONSIN-DIAZ N，GOTTESMAN R F，FRACICA E，et al. Chronic systemic inflammation is associated with symptoms of late-life depression：the ARIC study [J]. Am J Geriatr Psychiatry，2020，28（1）：87-98. DOI：10.1016/j.jagp.2019.05.011.



[23] ANDRESEN E M, MALMGREN J A, CARTER W B, et al. Screening for depression in well older adults: evaluation of a short form of the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) [J]. Am J Prev Med, 1994, 10(2): 77-84.
[24] BOEY K W. Cross-validation of a short form of the CES-D in Chinese elderly [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 1999, 14(8): 608-617. DOI: 10.1002/(sici)1099-1166(199908)14: 8<608: aid-gps991>3.0.co; 2-z.
[25] CHENG H G, CHEN S N, MCBRIDE O, et al. Prospective relationship of depressive symptoms, drinking, and tobacco smoking among middle-aged and elderly community-dwelling adults: results from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS) [J]. J Affect Disord, 2016, 195: 136-143. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.023.
[26] MATTHEWS K A, SCHOTT L L, BROMBERGER J T, et al. Are there bi-directional associations between depressive symptoms and C-reactive protein in mid-life women? [J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(1): 96-101. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.08.005.
[27] NILES A N, SMIRNOVA M, LIN J, et al. Gender differences in longitudinal relationships between depression and anxiety symptoms and inflammation in the health and retirement study [J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 95: 149-157. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.035.
[28] LI X H, NIE Y, CHANG B R. Lack of bidirectional association between C-reactive protein and depressive symptoms in middle-aged and older adults: results from a nationally representative prospective cohort study [J]. Front Psychol, 2023, 14: 1095150. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1095150.
[29] 刘引，汤永红，翟锦霞，等. 慢性低度炎症与睡眠障碍研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志，2023，23(8)：674-677.
[30] DUIVIS H E, VOGELZANGS N, KUPPER N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) [J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(9): 1573-1585. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.002.
[31] PENNINX B W J H. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74(Pt B): 277-286. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003.
[32] FELGER J C, LI Z, HAROON E, et al. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(10): 1358-1365. DOI: 10.1038/mp.2015.168.
[33] TORRES-PLATAS S G, CRUCEANU C, CHEN G G, et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides [J]. Brain Behav Immun, 2014, 42: 50-59. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.007.
[34] ELOVAINIO M, AALTO A M, KIVIMÄKI M, et al. Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study [J]. Psychosom Med, 2009, 71(4): 423-430. DOI: 10.1097/psy.0b013e31819e333a.
[35] SCHMIDT F M, SCHRÖDER T, KIRKBY K C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression [J]. Psychiatry Res, 2016, 239: 85-91. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.052.
[36] NAGIN D S, ODGERS C L. Group-based trajectory modeling in clinical research [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2010, 6: 109-138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.

（收稿日期：2023-12-10；修回日期：2024-01-28）
（本文编辑：贾萌萌）